

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

50

Int. Cl.:

C 07 d, 35/10

Formula IE

97 9100

US 3,947,456

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 1/20

50

51

52

53

54

# Offenlegungsschrift 2 062 001

Aktenzeichen: P 20 62 001.3

Anmeldetag: 16. Dezember 1970

Offenlegungstag: 15. Juli 1971

Ausstellungspriorität:

51

Unionspriorität

52

Datum: 6. Januar 1970

53

Land: Schweiz

54

Aktenzeichen: 103-70

54

Bezeichnung: Isochinolin-Derivate

51

Zusatz zu: —

52

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: Werth, A. van der, Dr.-Ing.; Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.;  
Patentanwälte, 2000 Hamburg und 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Rheiner jun., Alfred, Dr., Basel (Schweiz)

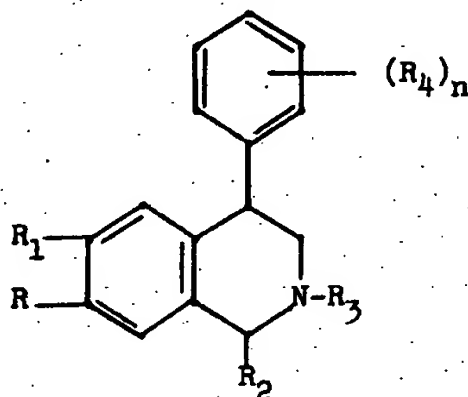
Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

2 062 001

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Isochinolin-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Isochinolin-Derivate.  
Im speziellen betrifft sie 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivate der allgemeinen Formel



worin R Hydroxy oder nieder Alkoxy,  $R_1$  Wasserstoff, Hydroxy oder nieder Alkoxy, wobei R und  $R_1$  auch zusammen ein Methylendioxygruppe bedeuten können,  $R_2$  Wasserstoff oder nieder Alkyl,  $R_3$  nieder Alkyl oder

ni d r Aralkyl,  $R_4$  Halogen, Nitro oder g g b n nfalls durch nieder Alkyl mono- oder disubstituiert s Amino und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Aethyl, Isopropyl u.dgl. Der Ausdruck "niederes Aralkyl" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenstoffwasserstoffreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen, welche durch einen Phenylrest substituiert sind, wie z.B. Benzyl, 2-Phenyläthyl u.dgl. Unter "niedere Alkoxy" sind geradkettige oder verzweigte niedere Alkylreste zu verstehen, welche über ein Sauerstoffatom gebunden sind, wie Methoxy, Aethoxy, Isopropoxy usw. Der Ausdruck "Acyloxy" bezeichnet einen Acylrest, welcher über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt sind nieder Alkanoylreste. Der Ausdruck "niederes Alkanoyl" bezeichnet den Rest einer aliphatischen gesättigten Carbonsäure mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl, Propionyl u.dgl. Sofern nicht anders angegeben, sind unter "Halogen" die vier Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt in welchen die 7-Stellung des Isochinolingerüsts einen Methoxy- oder einen Hydroxy-Substituenten trägt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel I im ankondensierten Benzolring lediglich einen der erwähnten Substituenten in 7-Stellung auf, d.h. der Substituent  $R_1$  liegt in der Bedeutung Wasserstoff vor.

Weiterhin sind unter den Verbindungen der Formel I diejenigen bevorzugt, in welchen die beiden ortho-Positionen des in 4-Stellung des Isochinolingerüsts sitzenden Phenylrestes unsubstituiert sind, d.h. diejenigen, welche den bzw. die

durch  $R_4$  bezeichnet  $n$  Substituenten in para- und/oder in meta-Stellung des erwähnten Phenylrests aufweisen. Der Rest  $R_4$  ist vorzugsweise Halogen, insbesondere Chlor. Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, welche in 4-Stellung des Isochinolingerüsts einen 4-Chlorphenyl- oder einen 3,4-Dichlorphenylrest aufweisen, d.h. diejenigen, worin  $n = 1$  ist und  $R_4$  Chlor in para-Stellung bedeutet bzw.  $n = 2$  ist und  $R_4$  Chlor in para- und meta-Stellung bedeutet.

Ausserdem sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in welchen der durch das Symbol  $R_3$  bezeichnete Substituent in 2-Stellung des Isochinolingerüsts eine Methyl- oder Äthylgruppe ist.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, welche in 1-Stellung des Isochinolingerüsts unsubstituiert sind, d.h. solche, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet.

Repräsentative Vertreter der im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I sind beispielsweise:

4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-iso-  
chinolinol,

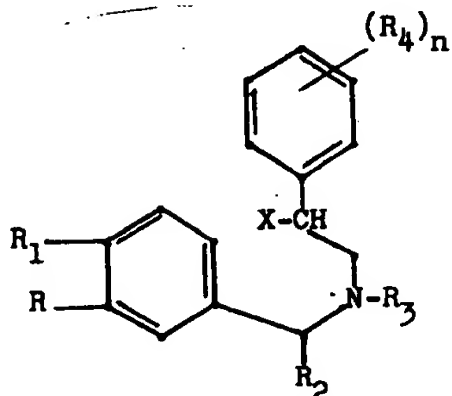
4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-  
isochinolin,

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-  
isochinolinol und

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-  
methylisochinolin.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man

a) ein Verbindung der allg meinen Formel

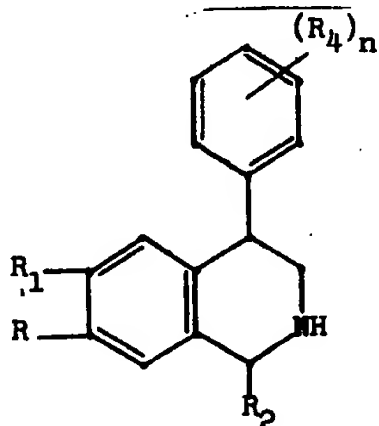


II

worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und  $X$  für Hydroxy, Acyloxy, oder Halogen steht,

cyclisiert oder

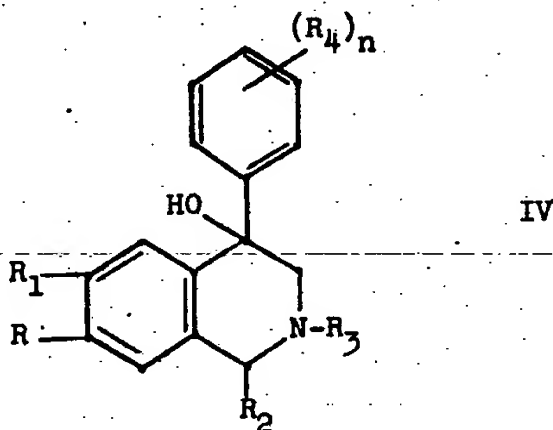
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Halogen, Nitro oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



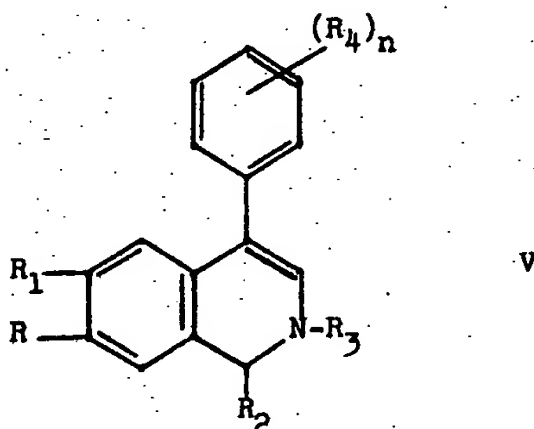
III

worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und  $R_4$  Halogen, Nitro oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet, nieder alkyliert oder aralkyliert, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen oder ein durch niederes Alkyl disubstituiert Aminogruppe steht und worin R und  $R_1$  von Hydroxy und  $R_3$  von Benzyl verschieden sein müssen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



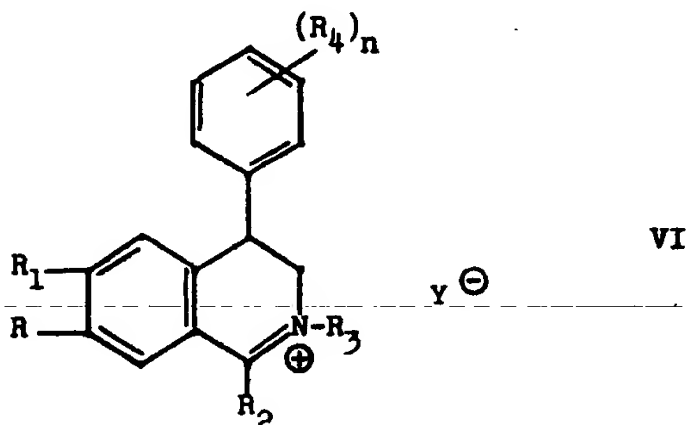
worin R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,  $R_4$  für Halogen oder eine durch niedere Alkyl disubstituierte Aminogruppe steht und R und  $R_1$  von Hydroxy und  $R_3$  von Benzyl verschieden sein müssen, unter sauren Bedingungen reduziert oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und n die in Formel IV angegebenen Bedeutungen besitzen, reduziert oder

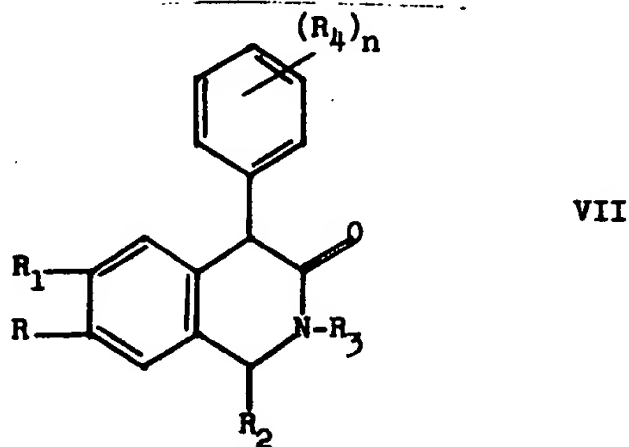
109829/1929

d) zur Herstellung in r V rbindung d r Form l I, worin  $R_4$  Halog n oder ine durch nied res Alkyl disubstituierte Amino- gruppe b d utet und  $R_1$  von Wass rstoff v rschi den ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,  $R_4$  für Halogen oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe und  $Y$  für ein Säureanion steht und  $R_1$  von Wasserstoff verschieden ist, reduziert oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen, oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl mono- oder disubstituierte Aminogruppe steht und  $R_3$  verschieden von Benzyl ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in F rmel I ang -

109829/1929



gebene Bedeutung besitzen und  $R_3$  verschieden von Benzyl ist,

reduziert oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R und/oder  $R_1$  Hydroxy bedeuten, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R und/oder  $R_1$  niedere Alkoxy bedeuten, einer sauren Aetherspaltung unterzogen, oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Amino bedeutet und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Nitro bedeutet, reduziert oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  eine durch niederes Alkyl mono- oder di-substituierte Aminogruppe bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl monosubstituierte Aminogruppe bedeutet, monoalkyliert, oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin mindestens eines der Symbole R und  $R_1$  Hydroxy bedeutet und  $R_3$  von Benzyl und  $R_4$  von Nitro verschieden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin von den Symbolen R und  $R_1$  mindestens eines Benzyloxy bedeutet und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, hydrogenolytisch debenzyliert, oder

j) zur Herstellung einer optisch einheitlichen Verbindung der Formel I ein entsprechendes Racemat aufspaltet oder ein optisch einheitliches Ausgangsmaterial verwendet, oder

k) zur Herstellung eines einzelnen Racemats einer mindestens zwei Asymmetriezentren enthaltenden Verbindung der Formel I ein entsprechendes Diastereoisomerengemisch auftrennt, oder

l) zur Herstellung eines Säureadditionssalzes einer Verbindung der Formel I eine entsprechende freie Base mit einer anorga-

nischen oder organischen Säure behandelt.

a) Nach einer ersten Verfahrensvariante gelangt man somit zu Verbindungen der Formel I, indem man eine Verbindung der obigen Formel II cyclisiert. Diese Cyclisation erfolgt in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, wobei - je nach der Natur der Substituenten - beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Bortrifluorid, Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid usw. in Frage kommen. Bei der Wahl des sauren Kondensationsmittels ist auch zu beachten, dass je nach den Reaktionsbedingungen allfällig vorhandene Alkoxygruppen R und/oder  $R_1$  durch Aetherspaltung in Hydroxygruppen übergehen können bzw. erhalten bleiben. In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, die Cyclisationsreaktion in Gegenwart eines Lösungsmittels durchzuführen. Die Reaktionstemperatur kann je nach den übrigen Reaktionsbedingungen innerhalb weiter Grenzen variieren, wobei ein Temperaturbereich zwischen etwa  $10^\circ$  und etwa  $150^\circ$  bevorzugt ist.

b) Nach einer zweiten Verfahrensvariante gelangt man zu Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  Halogen oder Nitro oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet, indem man eine Verbindung der obigen Formel III nialkylisiert oder aralkyliert. Die Einführung der Alkyl- bzw. Aralkylgruppe in 2-Stellung des Isochinolingerüstes erfolgt beispielsweise durch Umsetzung des Ausgangsproduktes der Formel III mit einem geeigneten Alkyl- bzw. Aralkylhalogenid, wie Methyljodid, Aethylbromid, Benzylbromid, mit einem entsprechenden Sulfat, wie Dimethylsulfat, oder mit einem geeigneten Sulfonsäureester, wie Benzolsulfonsäuremethylester, p-Toluolsulfonsäurebenzylester u.dgl. Es ist aber auch möglich, in 2-Stellung des Isochinolingerüstes zunächst eine Alkanoyl-, Benzoyl- bzw. Phenylalkanoylgruppe einzuführen, beispielsweise mittels Acetanhydrid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid u.dgl., und diese anschließend mittels Lithiumaluminiumhydrid zur entsprechen-

den Alkyl- bzw. Aralkyl-gruppe zu reduzieren. Eine Methylgruppe kann in vorteilhafter Weise auch dadurch eingeführt werden, dass man die Verbindung der Formel III mit Formaldehyd und Ameisensäure oder mit Formaldehyd und anschliessend mit katalytisch erregtem Wasserstoff behandelt. Die Wahl einer bestimmten Alkylierungs- bzw. Aralkylierungsmethode richtet sich selbstverständlich nach der Natur des einzuführenden Alkyl- bzw. Aralkylrestes und der im Ausgangsprodukt anwesenden Substituenten, so dass beispielsweise allfällig vorhandene Hydroxygruppen ( $R$  und/oder  $R_1$ ) ebenfalls alkyliert oder nicht angegriffen werden, sowie eine Aralkylierung, die zu unerwünschten Produkten führen würde vermieden wird.

c) Nach einer weiteren Verfahrensvariante gelangt man zu Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe steht,  $R$  und  $R_1$  von Hydroxy und  $R_3$  von Benzyl verschieden sein müssen, indem man eine

Verbindung der obigen Formel IV unter sauren Bedingungen reduziert. Unter diesen sauren Reaktionsbedingungen kann eine Dehydratisierung zu einer Verbindung der Formel V eintreten. Eine solche Verbindung kann unter sauren Bedingungen zu einer Verbindung der Formel I und zum entsprechenden Isochinoliniumsalz disproportionieren. Letzteres lässt sich seinerseits zu einer Verbindung der Formel I reduzieren. Die Reduktion der Verbindungen der Formel IV erfolgt - wie gesagt - unter sauren Bedingungen, beispielsweise in Eisessig, Salzsäure verschiedener Konzentration, alkoholischem Chlorwasserstoff usw. Als Reduktionsmittel verwendet man in beiden Ausführungsformen dieser Verfahrensvariante katalytisch erregten Wasserstoff, wobei als Hydrierungskatalysatoren beispielsweise Platinoxid, Gemische von Platinoxid und Platinschwarz, Rhodium (auf Kohle oder Aluminiumoxyd) und insbesondere Palladium (auf Kohle) in Frage kommen. Die Reduktion von internem diäthylanfallendem Isochinoliniumsalz kann mit komplexen Metallhydriden wie Alkalimetallen

e) Nach einer weiteren Verfahrensvariante gelangt man zu Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen oder eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl mono- oder disubstituierte Aminogruppe steht und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, indem man eine Verbindung der obigen Formel VII reduziert. Bei dieser Reduktion, welche mittels Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt wird, ist zu beachten, dass eine im Ausgangsmaterial vorhandene Nitrogruppe nicht erhalten bleibt, sondern in die entsprechende Aminogruppe übergeführt wird. Die Reaktion wird in einem der für Reduktionen mittels Lithiumaluminiumhydrid gebräuchlichen inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem offenkettigen oder cyclischen Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan u.dgl.

f) So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel I, worin die Reste R und/oder R<sub>1</sub> nieder Alkoxy bedeuten, einer sauren Aetherspaltung unterziehen und so zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I überföhren

gelangen, worin R und/oder  $R_1$  Hydroxy bedeuten. Die Aetherspaltung wird beispielsweise durch Erhitzen in ca. 48%iger Bromwasserstoffsäure durchgeführt.

g) Weiterhin ist es möglich, eine Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  eine Nitrogruppe bedeutet und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  eine Aminogruppe bedeutet, zu reduzieren. Hierbei verwendet man als Reduktionsmittel beispielsweise naszierenden oder katalytisch erregten Wasserstoff, Lithiumaluminiumhydrid usw. Die Reaktion wird in an sich bekannter Weise durchgeführt.

h) Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  eine Aminogruppe bedeutet, können durch Monoalkylierung in entsprechende Verbindungen der Formel I übergeführt werden, worin  $R_4$  eine durch niederes Alkyl monosubstituierte Aminogruppe bedeutet. In analoger Weise können Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  eine durch niederes Alkyl monosubstituierte Aminogruppe bedeutet, in entsprechende Verbindungen der Formel I übergeführt werden, worin  $R_4$  für eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe steht. Diese Reaktion wird nach allgemein bekannten Methoden durchgeführt, wobei sich die Wahl einer bestimmten Methode u.a. nach der Natur der übrigen Substituenten im Molekül zu richten hat. So ist es beispielsweise möglich, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass allfällige vorhandene Hydroxygruppen nicht angegriffen werden.

i) Verbindungen der Formel I, worin von den Symbolen R und  $R_1$  mindestens eines Benzyloxy bedeutet und worin  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, liefern bei einer hydrogenolytischen Debenzylierung entsprechende Verbindungen der Formel I, worin mindestens eines der Symbole R und  $R_1$  Hydroxy bedeutet und  $R_3$  von Benzyl und  $R_4$  von Nitro verschieden ist.

j) Nach einer weiteren Verfahrensvariant im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann man zu optisch einheitlichen Verbindungen der Formel I gelangen, indem man ein entsprechendes Racemat aufspaltet. Die Verbindungen der Formel I weisen nämlich mindestens ein Asymmetriezentrum auf, nämlich das Kohlenstoffatom in 4-Stellung des Isochinolingerüsts. Diese Racematspaltung erfolgt nach hierfür üblichen Methoden, d.h. durch Umsetzung des Racemats mit einer geeigneten optisch aktiven Säure, Trennung der beiden erhaltenen diastereoisomeren Salze, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, und anschliessendes Freisetzen der optisch einheitlichen Base.

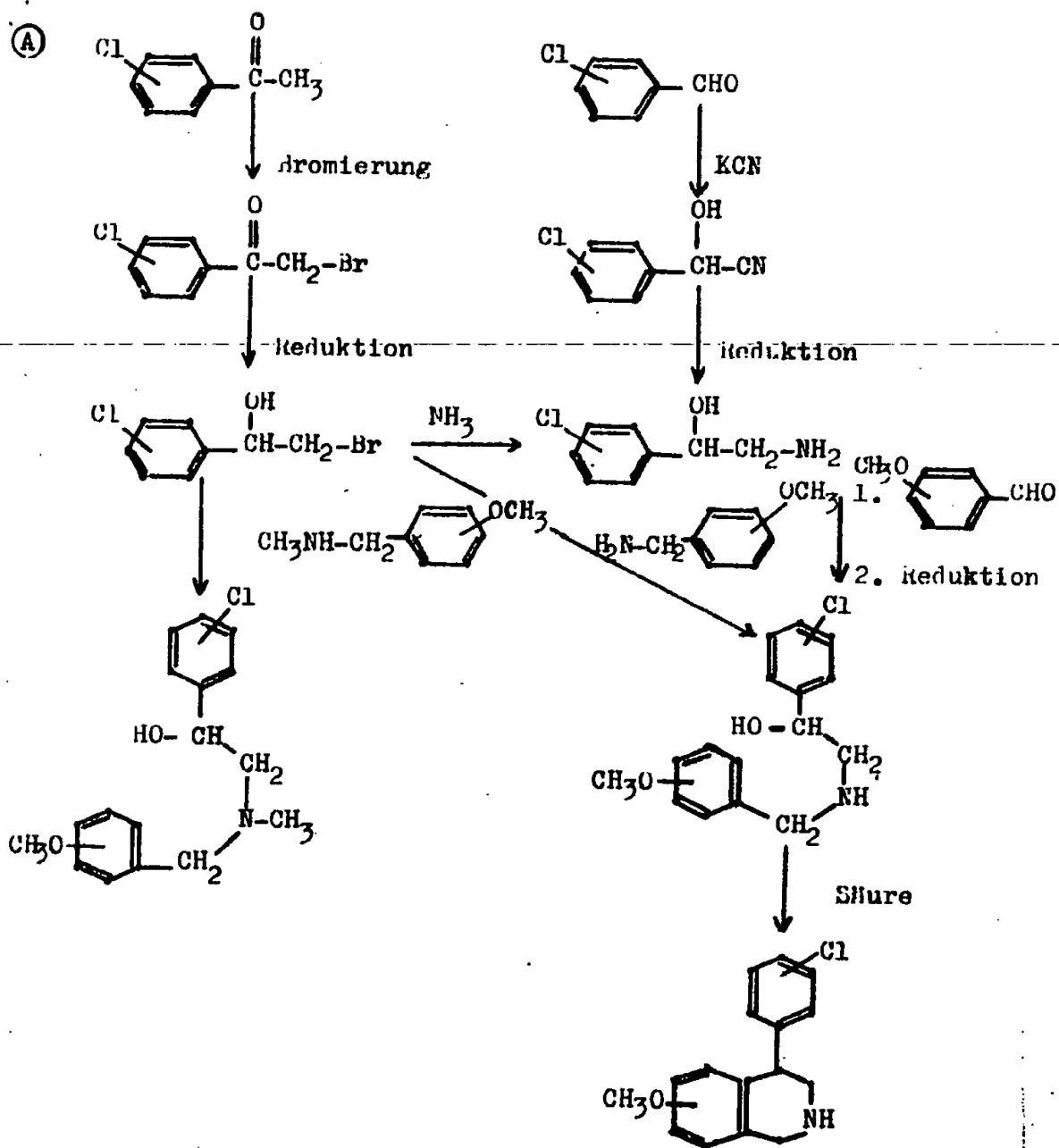
Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung einer optisch einheitlichen Verbindung besteht in der Verwendung eines optisch einheitlichen Ausgangsmaterials, vorzugsweise durch Verwendung einer nach üblichen Methoden aufgetrennten Verbindung der Formel III.

k) Verbindungen der Formel I, welche mehr als ein Asymmetriezentrum aufweisen, können in verschiedenen diastereoisomeren Formen auftreten. Nach einem weiteren Verfahrensaspekt im Rahmen der vorliegenden Erfindung können Gemische solcher Diastereoisomeren nach hierfür allgemein üblichen Trennmethoden in die einzelnen Racemate aufgetrennt werden, welche selbstverständlich ihrerseits - wie oben erwähnt - in ihre optisch einheitlichen Komponenten zerlegt werden können.

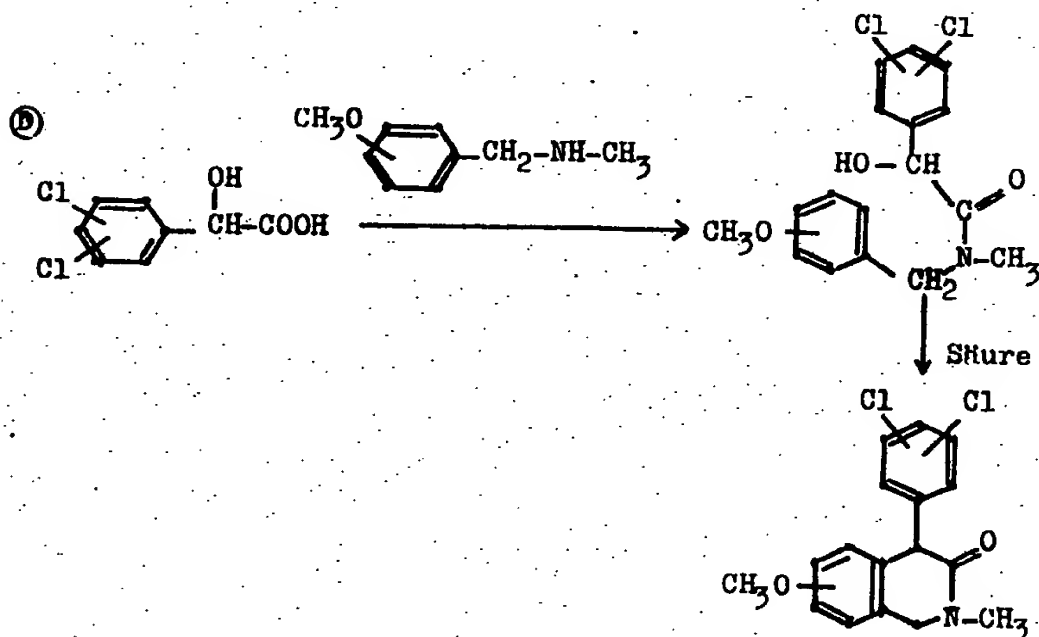
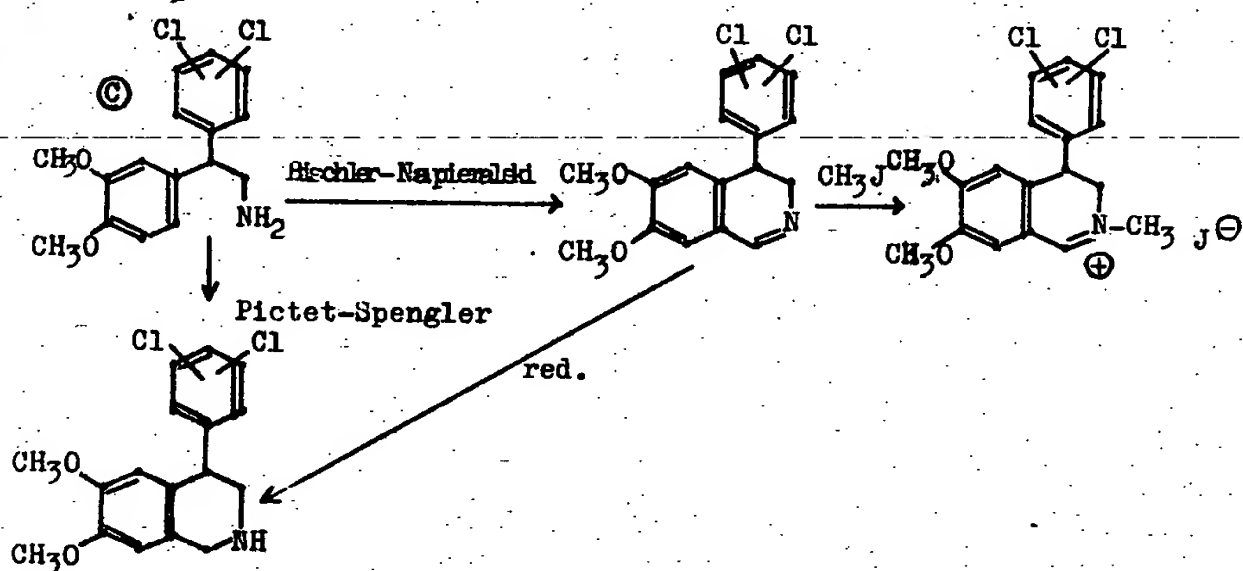
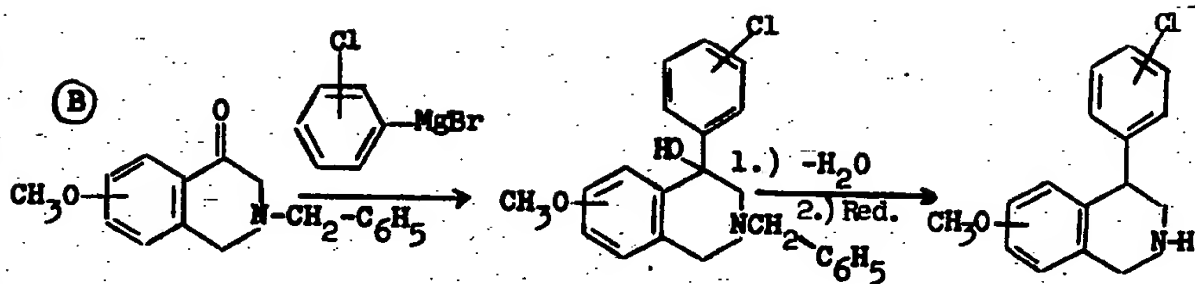
l) Die Verbindungen der Formel I sind basische Substanzen, und die Herstellung ihrer Säureadditionssalze, insbesondere solcher, die pharmazeutisch verwendbar sind, wird ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Diese Salze können aus den entsprechenden Basen nach allgemein bekannten Methoden durch Umsetzung mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren hergestellt werden. Beispiel von organischen und anorganischen Säuren, welche zur Herstellung von pharmazeutisch verwendbaren

Salz n V r w ndung finden können, sind Chlor- od r Bromwass r-  
stoff, Schwefelsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäur ,  
Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure usw. Die pharma-  
zeutisch nicht verwendbaren Säureadditionssalze der Verbindungen  
der Formel I eignen sich als Zwischenprodukte für die Her-  
stellung von entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren Säure-  
additionssalzen, welche beispielsweise durch Umsalzung oder  
durch Freisetzen der Base und anschliessende Salzbildung mit  
einer geeigneten Säure erfolgen kann.

Die in dem erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangs-  
produkte verwendeten Verbindungen können nach bekannten Methoden  
erhalten werden. Im nachfolgenden Reaktionsschema sind einige  
repräsentative Beispiele für die Herstellung solcher Ausgangs-  
produkte dargestellt; selbstverständlich müssen diese Synthese-  
wege für die Herstellung von anders substituierten Verbindungen  
entsprechend modifiziert werden.







Di 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivate der Formel I zeigen eine antidepressive Wirkung. Zu deren Nachweis wurde Gruppen von je 5 Ratten das zu prüfende Präparat in drei Dosen von je 50 mg/kg p.o. (zweimal am Vortage, einmal am Versuchstag) appliziert. Sechs Stunden nach der letzten Verabreichung erhielten die Tiere 20 mg/kg 2-Hydroxy-2-äthyl-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo-[a]chinolizin-hydrochlorid subcutan injiziert. Die gleiche Dosis wurde einer Gruppe von 5 nicht vorbehandelten Ratten verabreicht. Die Bewertung umfasst zentrale und periphere Symptome, wie sie für Antidepressiva charakteristisch sind [vgl. Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 279 (1962)]. Beobachtet wurden insbesondere Motilität (Klettern), Reizempfindlichkeit, suchendes Verhalten sowie die Aufhebung der Ptosis. Diese Veränderungen wurden nach einem Bewertungsschema in Zahlen ausgedrückt.

Die beispielsweise in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen zeigten in diesem Test eine starke antidepressive Wirkung, die sich in stark erhöhter, charakteristischer Motilität, Reizempfindlichkeit, suchendem Verhalten sowie vollständiger Aufhebung der Ptosis äußerte. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den mit Amitriptylin erhaltenen Wert (Amitriptylin = 100%).

Die geringe Toxizität der Verbindungen der Formel I kann durch die akute Toxizität der in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen an Mäusen (24 Stunden-Wert) illustriert werden.

Tabelle 1

Verbindung	Wirksamkeit in % der Wirksamkeit von Amitriptylin	DL <sub>50</sub> in mg/kg		
		i.v.	s.o.	p.o.
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- 7-methoxy-2-methylisochinolin	ca. 128	125-250	500-1000	1000-2000
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- 2-methyl-7-isochinolinol	ca. 158	30-60	250-500	500-1000
4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- 2-methyl-7-isochinolinol	ca. 114	30-60	500-1000	1000-2000

BAD ORIGINAL

2062001

Die Verfahrensprodukte können als Hilfsmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale, z.B. orale, oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Gummi arabicum, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Zweckmäßige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten ca. 1 bis 200 mg einer Verbindung der Formel I. Zweckmäßige orale Dosierungsbereiche für Säugetiere liegen bei etwa 0,1 mg/kg pro Tag bis etwa 5 mg/kg pro Tag. Zweckmäßige parenterale Dosierungsbereiche für Säugetiere liegen bei etwa 0,1 mg/kg pro Tag bis etwa 1,0 mg/kg pro Tag. Die erwähnten Bereiche können indessen nach oben oder nach unten ausgedehnt werden, je nach individuellem Bedarf und Vorschrift des Fachmannes.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die vorliegende Erfindung näher erläutern sollen, sind alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Man setzt aus 1,55 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei, nimmt diese unter Schütteln mit 1,1 ml einer 35%igen Formaldehydlösung auf und lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man hydriert über 1 g Raney-Nickel, filtriert vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Methanol und Aether; Umkristallisieren aus Methanol-Aether ergibt 1,50 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 244-246°.

Das Ausgangsprodukt kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 4-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mittels Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 41,6 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 400 ml Benzol auf, gibt 30 g 3-Methoxybenzaldehyd zu und erhitzt das Gemisch am Rückfluss unter Verwendung eines Wasserabscheiders bis alles Wasser entfernt ist. Hierauf dampft man ein, löst den Rückstand in 400 ml Methanol, gibt unter Eiskühlung in kleinen Portionen 15 g Natriumborhydrid zu und rührt das Gemisch während 6 Stunden bei Raumtemperatur. Eindampfen, Ausschütteln, Kristallisieren mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Methanol und Aether und Umkristallisieren aus Methanol - Aether ergibt 49,5 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 198-199°.

Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 88-90°.

91,0 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -[3-methoxybenzyl)amino]methylbenzyl-alkohol-hydrochlorid werden unter Argon während einer Stunde mit 1450 ml eines Gemisches von 1 Volumteil Schwefelsäure ( $d=1,84$ ) und 1 Volumteil Wasser bei  $100^\circ$  gerührt. Nach Abkühlen wird das Gemisch auf ca. 10 kg Eis und 1,1 kg Natriumhydroxyd gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschenen Extrakte liefern nach Trocknen und Eindampfen ca. 78 g eines dunkelgelben Oels.

Chromatographie dieses Oels an 7 kg Kieselgel liefert 2 Hauptfraktionen. Die erste ergibt nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Essigester und Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Äther 22,0 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxyisochinolinhydrochlorid vom Smp.  $236-238^\circ$ .

Die zweite Fraktion liefert nach analoger Behandlung 43,6 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolinhydrochlorid vom Smp.  $200-202^\circ$ .

### Beispiel 2

Aus 12,2 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolinhydrochlorid wird die Base freigesetzt und mit 150 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure während 2 Stunden bei einer Badtemperatur von  $160^\circ$  am Rückfluss gerührt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 13,1 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinolhydrobromid vom Smp.  $292-293^\circ$ . Die daraus freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther einen Smp. von  $189-190^\circ$ , das mit äthanolischem Chlorwasserstoff gebildete und aus Methanol-Äther umkristallisierte Hydrochlorid den Schmelzpunkt  $295-297^\circ$ .

Beispiel 3

Man setzt aus 8,0 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 150 ml Methanol auf, gibt 6 ml einer 35%igen Formaldehydlösung zu und schüttelt, bis sich der gebildete Niederschlag wieder vollständig auflöst. Hierauf hydriert man über 6 g Raney-Nickel, filtriert und kristallisiert nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff. Umkristallisieren aus Methanol-Aether ergibt 8,3 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 250-251°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 3-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mittels Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 18,5 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 200 ml Benzol auf, gibt 13,4 g 3-Methoxybenzaldehyd zu und erhitzt unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss, bis alles Wasser entfernt ist.

Hierauf dampft man ein, löst den Rückstand in 300 ml Methanol, gibt unter Eiskühlung 8 g Natriumborhydrid zu, lässt 18 Stunden stehen und dampft dann ein. Nach Ausschütteln, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 23,2 g rac-3-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 174-175°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 98-100°.

30,0 g rac-3-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid werden während 2 Stunden bei 100°

in ein m Gemis h aus gl ich n T ilen konz. Schwefelsäure und Wasser gerührt. Di abg kühlt Lösung giesst man auf ine Mischung von Eis und Natriumhydroxyd (Ueberschuss an Alkali) und extrahiert mit Methylenchlorid. Durch Chromatographie an Kieselgel werden zwei einheitliche Substanzen voneinander getrennt, welche nach Ansäuern mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und Versetzen mit Aether kristallisieren. Umkristallisieren der einen Fraktion aus Methanol-Aether ergibt 7,2 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 230-232°. Die daraus hergestellte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 93-95°. Die andere Fraktion liefert nach analoger Aufarbeitung 14,1 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 217-219°.

#### Beispiel 4

Die aus 4,00 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während einer Stunde mit 80 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Einengen wird mit Essigester und Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Durch Ansäuern des Essigesterextrakts mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und durch Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 3,72 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 258-259°. Die daraus freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 196-197°.

#### Beispiel 5

Man setzt aus 19 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei, nimmt si mit 300 ml Methanol und 15 ml 35%iger Formalinlösung auf und lässt während 2 Stunden bei Raumtemp ratur st h n.



Nach Hydrieren über Raney-Nickel, Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 18,7 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 190-220°. Die freie Base kristallisiert aus Aether-Petroläther mit dem Smp. 101-102°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 4-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mit Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 6,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 200 ml Benzol auf und kocht mit 5,3 g Veratrumaldehyd während einer Stunde unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird in 200 ml Methanol aufgenommen und bei 5° mit 2,5 g Natriumborhydrid reduziert. Nach Eindampfen, Ausschütteln, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 9,6 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 220-221°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 93-94°.

Bei Raumtemperatur und unter Rühren trägt man 7,12 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid in 100 ml eines Gemisches aus gleichen Volumteilen konz. Schwefelsäure und Wasser ein und erwärmt 30 Minuten auf 80°. Nach Alkalisieren, Ausschütteln der Base mit Methylenchlorid, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Äthanol-Aether erhält man 5,7 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 186-187°. Die frigidste Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether einen Smp. von 118-119°.

109829/1929

Beispiel 6

Die aus 1,80 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während 3 Stunden mit 30 ml 48%iger Bromwasserstoffs-Lösung bei 150° (Badtemperatur) gerührt. Nach Einengen und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 1,85 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolin-diol-hydrobromid vom Smp. 280-281°.

Beispiel 7

Die aus 5,20 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird bei Raumtemperatur mit 75 ml Methanol und 3,8 ml 35%iger Formaldehydlösung während 2 Stunden gerührt und darauf über 2 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 5,00 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 273-275°.

Das Ausgangsprodukt kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 3,4-Dichlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mit Lithiumaluminiumhydrid oder man reduziert  $\alpha$ -Chlor-3,4-dichloracetophenon mit Natriumborhydrid und setzt das erhaltene Chlorhydrin mit Ammoniak um, wobei in beiden Fällen rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol erhalten wird.

Aus 70,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und in 1 Liter Benzol mit 40,8 g 3-Methoxybenzaldehyd unter Verwendung eines Wasserabscheiders während 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, bis kein

Wasser mehr austritt. Nach Einengen und Lösen in 1 Liter Methanol wird unterhalb von 5° mit 30 g Natriumborhydrid reduziert, eingedampft und mit Methylenchlorid und Wasser ausgeschüttelt. Der mit Äthanolischem Chlorwasserstoff angesäuerte Methylenchlorid-Extrakt kristallisiert mit Essigester und liefert nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether 104 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkoholhydrochlorid vom Smp. 198-200°. Die aus Methanol-Petroläther umkristallisierte freie Base zeigte einen Smp. von 94-95°.

100 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkoholhydrochlorid werden unter Rühren in 1 Liter eines Gemisches von 1 Volumteil Schwefelsäure ( $d = 1,84$ ) und 1 Volumteil Wasser eingetragen und während 8 Stunden in einem Bad von 100° erwärmt. Nach Erkalten giesst man das Gemisch zu einer gekühlten Lösung von 1 kg Natriumhydroxyd in Eiswasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Chromatographie des Extrakts (80 g Rohprodukt) an 4 kg Silicagel liefert zwei gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitliche Hauptfraktionen. Ansäuern mit Äthanolischer HCl, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Aether ergeben 19,8 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxyisochinolinhydrochlorid vom Smp. 255-256° und 45,1 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolinhydrochlorid vom Smp. 243-244°.

#### Beispiel 8

Aus 2,00 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolinhydrochlorid wird die Base freigesetzt und während einer Stunde mit 48%iger Bromwasserstoffsäure bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erwärmt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 2,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinolhydr bromid vom Smp. 284-285°.

Di daraus mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung  
frigesetzt Base zigt nach Umkristallisieren aus Äther-  
Petroläther den Schmelzpunkt 212-212,5°, das mit äthanolischem  
Chlorwasserstoff bereitete Hydrochlorid nach Umkristallisieren  
aus Methanol-Aether den Schmelzpunkt 287-288° (Zersetzung,  
Sintern bei 280°).

Beispiel 9

Die aus 11,6 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(4-nitrophenyl)-isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 14 ml Ameisensäure und 14 ml 35%iger Formaldehydlösung während einer Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen am Vakuum, Ausschütteln zwischen Methylenchlorid und Natriumbicarbonat-Lösung, Versetzen der organischen Phase mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 10,2 g fast weisses rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 250-251° (Zersetzung).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man bromiert 4-Nitroacetophenon in  $\alpha$ -Stellung, reduziert das erhaltene Produkt mittels Natriumborhydrid zum entsprechenden Bromhydrin und behandelt dieses mit Ammoniak, wobei man rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-nitrobenzylalkohol vom Smp. 138-139° (aus Essigester) erhält.

4 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-nitrobenzylalkohol werden in 50 ml Benzol mit 3,4 g 3-Methoxybenzaldehyd unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss gekocht bis kein Wasser mehr austritt. Nach Eindampfen wird das Produkt in 200 ml Methanol unter Eiskühlung mit insgesamt 2 g Natriumborhydrid reduziert und noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether 6,9 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-4-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 248-249°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Ather-Petroläther ein Smp. von 117-119°.

51 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-4-nitro-

benzylalkohol-hydrochlorid werden während einer halben Stunde mit 125 ml Polyphosphorsäure auf 100° erhitzt. Nach Versetzen mit Eis und Alkalisieren mit Natriumcarbonat, Extrahieren mit Methylenchlorid und Eindampfen der organischen Phase erhält man 43 g eines rotbraunen Öls. Chromatographie an 3,5 kg Silicagel mit Äther-Cyclohexan-Diäthylamin 40:10:1 liefert zwei reine Hauptfraktionen, welche nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Essigester kristallisieren. Man erhält nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 9,9 g leicht gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 260-261° (die freie Base zeigt den Schmelzpunkt 159°) und 12,5 g leicht gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 225-226°.

#### Beispiel 10

Die aus 2,0 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 200 ml Methanol mit 200 mg Platinoxid bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,1 g rac-4-(4-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-dihydrochlorid vom Smp. 250-255° (Sintern bei 210°).

#### Beispiel 11

Aus 4,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und mit 60 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure während 1 1/2 Stunden bei 150° (Badtemperatur) gerührt. Nach Einengen, Ausschütteln mit Essigester und Natriumbicarbonatlösung, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 4,2 g fast farbloses rac-1,2,3,4-

Tetrahydro-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 263-265° (Zersetzung).

### Beispiel 12

Die aus 13,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(3-nitrophenyl)-isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 15,9 ml Ameisensäure und 16,7 ml 35%iger Formaldehydlösung 1 Stunde auf 120° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 9,5 g leicht bräunliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 247-248° (Sintern bei 239°).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man bromiert 3-Nitroacetophenon in  $\alpha$ -Stellung, reduziert das Bromierungsprodukt mittels Natriumborhydrid zum entsprechenden Bromhydrin und behandelt dieses mit Ammoniak; man erhält rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-nitrobenzylalkohol, welcher nach Kristallisation aus Essigester-Aether bei 107-108° schmilzt (Sintern bei 105°).

38,3 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-nitrobenzylalkohol werden mit 32,5 g 3-Methoxybenzaldehyd in 500 ml Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss gekocht, bis kein Wasser mehr austritt. Nach dem Einengen wird in 1,5 Liter Methanol aufgenommen, unter Rühren und Eiskühlung allmählich 20 g Natriumborhydrid zugegeben und noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ausschütteln mit Methylenchlorid-Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether ergibt 63,8 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-3-nitrobenzylalkohol-hydro-

chlorid v m Smp. 193-195° (Sintern bei 186°).

55 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-3-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid und 165 g Polyphosphorsäure (84,1%  $P_2O_5$ ) werden während 45 Minuten auf 100° erwärmt. Nach Zugabe von etwas Eis und Essigester wird mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt und ausgeschüttelt. Der Essigesterextrakt (46 g) wird an 3,7 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Aether-Aceton-Diäthylamin 19:1:1 werden zwei einheitliche Hauptfraktionen von 7,0 g und 22,2 g eluiert. Nach Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man aus der ersten Fraktion gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 217-219° und aus der zweiten bräunliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 253-255°.

#### Beispiel 13

Die aus 2,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 250 ml Methanol gelöst und mit 250 mg Platinoxid während einer halben Stunde hydriert. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Aether und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 2,1 g rac-4-(3-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-dihydrochlorid vom Smp. 250-251°.

#### Beispiel 14

Die aus 4,0 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während 1 1/2 Stunden mit 60 ml 48%iger Bromwasserstofflösung auf 150° (Badt mp ratur) erhitzt. Nach Einengen und Ausschütteln zwischen Natriumbicarbonatlösung und Essigester,



Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Aether und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man rac-1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 257-258° (Zersetzung).

#### Beispiel 15

Die aus 3,7 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-isochinolinol-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 100 ml Methanol und 5 ml 35%iger Formaldehydlösung versetzt und nach 2-stündigem Stehen bei Raumtemperatur mit 5 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man ein kristallisiertes Produkt. Umlösen aus Methanol-Aether ergibt 3,65 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 253-254°C.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Die aus 20,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 500 ml Benzol mit 13,7 g Isovanillin (3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd) während 1 1/2 Stunden am Rückfluss gehalten, wobei das abgeschiedene Wasser mittels eines Wasserabscheiders aufgefangen wird. Nach kurzer Zeit kristallisiert das entstandene Imin (Smp. 149-150°) aus. Nach Eindampfen des Benzols wird das Imin in 500 ml Methanol mit 10 g Natriumborhydrid bei 10° reduziert. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 24,1 g reines rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 230-231°.

Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther ein n Smp. von 119-120°.

Zu 14 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -[[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-amino]methyl]benzylalkohol-hydrochlorid gibt man unter Kühlung in ein Eisbad 40 ml konz. Schwefelsäure und schüttelt während 5 Minuten. Darauf wird die klare Lösung mit Eis versetzt, mit Natriumbicarbonat alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff kristallisiert eine noch uneinheitliche Substanz, die nochmals mit Essigester und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt wird. Nach Ansäuern und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 5,5 g reines rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 257-258°.

#### Beispiel 16

Die aus 6,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 10 ml Ameisensäure und 10 ml 35%iger Formalinlösung während 1 Stunde auf 120° (Badtemperatur) erwärmt. Nach Eindampfen, Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid, welches aus Methanol-Aether umkristallisiert wird und dann bei 243-246° schmilzt (Sintern bei 238°). Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 115-116°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man setzt aus 7,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 100 ml Benzol auf und kocht mit 5,8 g Veratrumaldehyd während einer Stunde unter Verwendung eines Wasserabscheiders. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird in 100 ml Methanol aufgenommen und bei 5° mit 3 g Natriumborhydrid reduziert. Nach

Eindampf n, Ausschütt ln, Ansäu rn mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-A ther erhält man 10,6 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 209-210°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 126-127°.

Bei Raumtemperatur und unter Rühren trägt man 9,5 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid in 100 ml eines Gemisches gleicher Volumteile von konz. Schwefelsäure und Wasser ein und erwärmt 60 Minuten auf 100°. Nach Alkalischstellen unter Eiskühlung, Ausschütteln der Base mit Methylenchlorid, Ansäuern mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Essigester erhält man 6,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 247-248° (Sintern bei 240°).

Beispiel 17

Aus 5,4 g eines Gemisches der beiden Diastereoisomeren von rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1-methyl-isochinolin-hydrochlorid (Verhältnis ca. 3:2) wird die Base freigesetzt, in 100 ml Methanol gelöst, mit 3,6 ml 35%iger Formaldehydlösung 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und darauf über ca. 3 g Raney-Nickel hydriert. Man erhält 5,4 g eines gelben Oels, das an Silicagel chromatographiert wird, wobei mit Cyclohexan-Aether-Diäthylamin 50:50:1 zwei Hauptfraktionen eluiert werden. Die erste kristallisiert mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und Äther und gibt 2,3 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 253-255°. Die zweite Fraktion kristallisiert nach Versetzen mit Citronensäure in Methanol und liefert nach Umkristallisieren aus Methanol 2,3 g des Citrats des andern der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 175-176°. Durch Freisetzen der Base aus dem erwähnten Citrat, Ansäuern mit Äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man das entsprechende Hydrochlorid vom Smp. 206-207°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Die aus 35,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 22,5 g 3-Methoxyacetophenon in 500 ml Toluol während 16 Stunden am Rückfluss erhitzt, wobei das abgeschiedene Wasser mittels eines Wasserabscheiders gesammelt wird. Nach Eindampfen versetzt man mit 400 ml Methanol, reduziert mit insgesamt 10 g Natriumborhydrid unter Eiskühlung und rührt noch 3 Stunden bei ca. 15° weiter. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren aus Essigester-Petroläther und mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 18 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren racemischen 3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)amino]methyl}benzylalkohole vom Smp. 183-184°. Aus der Mutterlauge kristallisieren nach Ausschütteln mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge und Versetzen mit Aether 13,1 g des anderen Diastereoisomeren als freie Base vom Smp. 80-81°. Deren Hydrochlorid zeigt nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether den Smp. 130-131°.

10,4 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)amino]methyl}benzylalkohol (Diastereoisomeres vom Smp. 80-81°) werden in 55 ml Polyphosphorsäure unter Stickstoff während 30 Minuten auf 100° erwärmt. Hierauf giesst man das Reaktionsgemisch auf Eis, schüttelt mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge aus und erhält 9,9 g einer öligen Base, die an 560 g Kieselgel chromatographiert wird. Mit Cyclohexan-Aether-Diäthylamin 25:25:1 werden 2 Hauptfraktionen eluiert. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 2,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 243-244° und 6,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 179-180°. Die aus dem ersten Produkt freigesetzte Base, d.h. das rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-methylisochinolin, zeigt nach

Umkristallisieren aus A t h r-Petroläther den Smp. 70-71°.

Nach dem Kernresonanzspektrum besteht das rste Produkt aus einem Gemisch von gleichen Teilen zweier Diastereomeren<sup>iso</sup> und das zweite Produkt aus einem Diastereoisomerengemisch im Verhältnis von ca. 3:2.

#### Beispiel 18

1,00 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)-amino]-methyl}benzylalkohole (Smp. 183-184°) wird mit 5 ml Polyphosphorsäure während einer halben Stunde auf 100° erwärmt. Nach Alkalisieren mit Natronlauge schüttelt man mit Methylenchlorid aus, dampft ein, löst in 20 ml Methanol und lässt mit 1 ml 35%-iger Formalinlösung 2 Stunden stehen. Durch Hydrieren über 1 g Raney-Nickel erhält man 950 mg eines fast farblosen Oels, welches laut Dünnschichtchromatogramm aus zwei Haupt- und zwei Nebenprodukten besteht. Die Chromatographie an 360 g Silicagel mit Cyclohexan-Aether-Dimethylamin 50:50:1 liefert als dritte Substanz ein Öl, aus dem nach Ansäuern mit methanolischem Chlorwasserstoff und Kristallisieren mit Methanol-Aether 450 mg des Hydrochlorids des einen der beiden rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 218-220° erhalten werden. Durch Umlösen aus Methanol-Aether und Animpfen mit dem gemäss Beispiel 17 erhaltenen Hydrochlorid vom Smp. 253-255° wird eine andere Kristallmodifikation mit dem Smp. 253-255° erhalten.

#### Beispiel 19

a) Aus 1,25 g des in Beispiel 17 erhaltenen rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinolin-hydrochlorids vom Smp. 253-255° wird die Base frei-

gesetzt und mit 30 ml 48%iger Bromwasserstofflösung während 6 Stunden auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Eindampfen und Alkalisierung mit Natriumbicarbonat, Ausschütteln mit Methylenchlorid, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 1,1 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimethyl-7-isochinolinole vom Smp. 254-255°. Ausschütteln mit Natriumbicarbonat und Methylenchlorid liefert die entsprechende freie Base mit dem Smp. 180°.

b) Die aus 750 mg des in Beispiel 17 erhaltenen rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinolin-hydrochlorids vom Smp. 206-207° freigesetzte Base wird mit 10 ml 48%iger Bromwasserstofflösung während einer Stunde auf 150° (Badtemperatur) erwärmt. Nach Eindampfen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Eindampfen, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 710 mg des Hydrochlorids des anderen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimethyl-7-isochinolinole vom Smp. 254-255°. Die durch Ausschütteln mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonat freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Aether-Petroläther einen Smp. von 219-220°.

#### Beispiel 20

Die aus 3,1 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid in Methylenchlorid mit Natriumhydroxid freigesetzte Base wird 2 Stunden in 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure bei einer Badtemperatur von 160° zum Rückfluss erhitzt. Schon nach 1/2 Stunde setzt die Kristallisation unter starker Schaumbildung ein. Nach Abkühlen wird mit ca. 80 ml Wasser versetzt, ab-

genutzt und nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man 2,6 g des Hydrobromids von rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolindiol mit dem Smp. 285-286°.

#### Beispiel 21

1,50 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)methylamino]-methyl}benzylalkohol-hydrochlorid werden in 20 ml eines Gemisches von 1 Volumteil konz. Schwefelsäure und 1 Volumteil Wasser unter Umschwenken gelöst und 1 1/2 Stunden in einem Bad von 100° erhitzt. Nach Alkalisieren mit 3N NaOH unter Eiskühlung wird mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Vakuum eingedampft. Das Basengemisch wird darauf an 60 g Silicagel (0,05-0,20 mm) in Chloroform-Diäthylamin 99:1 chromatographiert. Hintereinander eluiert man 2 im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Substanzen, welche nach Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure in Essigester kristallisieren. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether erhält man farblores rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 264-265° und farblores rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-



2-methyl-7-isochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 273-275°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

4,5 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}-benzylalkohol in 100 ml Methanol und 2,5 ml 35%ige Formaldehydlösung werden eine Stunde lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und darauf mit Raney-Nickel hydriert. Nach Abnutschen des Katalysators mit Hilfe von Diatomeenerde, Einengen im Vakuum, Lösen in Äther, Trocknen über Natriumsulfat und erneutem Einengen wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt und aus Methanol-Äther kristallisiert und umkristallisiert. Man erhält 5,1 g farbloses rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)-methylamino]methyl}-benzylalkohol-hydrochlorid mit dem Smp. 166-167°.

#### Beispiel 22

Aus 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol-hydrochlorid wird durch Ausschütteln mit Chloroform-Essigester 9:1 und Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. Nach Lösen in 15 ml Methanol wird mit 0,75 ml 35%iger Formaldehydlösung versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und mit 1 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man das farblose rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid mit dem Smp. 287-288° (Zersetzung, Sintern bei 280°).

Das Ausgangsmaterial lässt sich wie folgt gewinnen:

500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden in 10 ml 48%iger Bromwasserstofflösung unter Stirkung für 2 Stunden lang bei einem r

Badtemperatur von 150° am Rückfluss erwärmt. Nach Eindampfen am Vakuum und Ausschütteln zwischen Chlor form-Essigest r 9:1 und gesättigter Natriumbicarbonatlösung wird die organische Phase getrocknet und eingeengt. Dabei erhält man 300 mg farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol vom Smp. 243-244°.

Durch Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Aether gewinnt man das Hydrochlorid mit dem Smp. 270-272°.

#### Beispiel 23

10,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden mit 100 ml Aethanol versetzt und mit 4 g festem Natriumhydroxid und 12 g Aethylbromid 3 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 100° am Rückfluss erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge ausgeschüttelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die durch Einengen erhaltene Base wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt, und nach Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 9,5 g farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 269-270° (Sintern bei 267°).

#### Beispiel 24

Aus 4,50 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid wird durch Ausschütteln mit Chloroform und gesättigter Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. Nach Zugabe von 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure, wobei sich sofort ein Niederschlag des Hydrobromides bildet, wird unter Rühren 4 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erwärmt. Mit 500 ml Chloroform und 300 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung wird aus-

g schüttelt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Vakuum ingedampft. Nach Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren mit Äthanol-Äther und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 3,0 g farblores rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol-hydrochlorid mit dem Smp. 305-307° (Sintern bei 260°).

#### Beispiel 25

Aus 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid wird durch Ausschütteln zwischen Chloroform und gesättigter Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. In einem Autoklaven wird sie zusammen mit 5 ml Isopropylbromid und 200 mg fein verriebener Soda 3 Stunden auf 150° erhitzt. Nach Einengen, Ausschütteln zwischen Chloroform und 3N Natronlauge, Trocknen, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure und Kristallisieren und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 300 mg farblores rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 245-246°.

#### Beispiel 26

Unter Stickstoff werden 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid in 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure während 2 Stunden bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird darauf am Vakuum eingeengt, mit Chloroform und Sodalösung ausgeschüttelt und eingedampft. Nach Kristallisieren mit Petroläther und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther erhält man 300 mg farblores rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol vom Schmelzpunkt 155-156°.

Durch Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Äthanol-Äther gewinnt man das

109829/1929

farblose Hydrochlorid mit dem Smp. 274-277° (Zersetzung).

Beispiel 27

500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden in 20 ml Aethanol mit 200 mg festem Natriumhydroxid und 5 ml Benzylbromid 45 Minuten lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Einengen am Vakuum, Ausschütteln mit Chloroform und 3N Natronlauge, Trocknen und Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man aus Chloroform-Aether farblose Kristalle. Umkristallisieren aus Aethanol ergibt 400 mg rac-2-Benzyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 263-264° (Sintern bei 245°).

Bispiel 28: Herstellung v n  
Tabl tten.

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid	25,0 mg
Maisstärke	139,0 mg
Milchzucker	35,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	200,0 mg

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid	10,0 mg
Maisstärke	136,0 mg
Milchzucker	50,0 mg
Talkum	3,4 mg
Magnesiumstearat	<u>0,6 mg</u>
	200,0 mg

Die Wirkstoffe und ein Teil der Hilfsstoffe werden mit einem Maisstärkekleister granuliert. Nach dem Trocknen wird ein Pulver aus Maisstärke und Magnesiumstearat und gegebenenfalls Talkum zugefügt und auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten von je 200 mg gepresst. Sie können anschliessend mit Aethylcellulose und Polyäthylenglycol überzogen werden.

Beispiel 29: Herstellung von Suppositorien

für in Suppositorium  
von 1,3 g

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid	0,010 g
Cacaobutter (Smp. 36-37°)	1,245 g
Carnauba-Wachs	0,045 g

Cacaobutter und Carnauba-Wachs werden in einem Glas- oder Stahl-gefäß geeigneter Grösse geschmolzen, gründlich vermischt und auf 45° abgekühlt. Hierauf gibt man 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid zu und rührt, bis es vollständig und gleichförmig dispergiert ist. Man giesst die Mischung in Suppositorienformen, welche Suppositorien von je 1,3 g Gewicht ergeben. Nach dem Abkühlen werden die Suppositorien aus den Formen genommen und einzeln in Wachspapier oder Metallfolie verpackt.

Beispiel 30: Herstellung von Kapseln

pro Kapsel

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid	10 mg
Milchzucker	165 mg
Maisstärke	30 mg
Talk	<u>5 mg</u>
Kapselinhalt total	210 mg

4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid, Milchzucker und Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt. Man bringt das vermischte Pulver wieder in den Mischer zurück, gibt den Talk zu und vermengt gründlich. Die Mischung

109829/1929

BAD ORIGINAL

wird maschinell in Hartgelatin kapseln abgefüllt.

Beispiel 31: Herstellung einer Injektionslösung

	<u>pro ml</u>
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid	25,0 mg
Propylenglycol	0,4 ml
Benzylalkohol (Benzaldehyd-frei)	0,015 ml
Aethanol (95%ig)	0,10 ml
Natriumbenzoat	48,8 mg
Benzoessäure	1,2 mg
Wasser für Injektionszwecke	q.s. ad 1,0 ml

Zur Herstellung von 10.000 ml Injektionslösung löst man 250 g 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid in 150 ml Benzylalkohol, 4000 ml Propylenglycol und 1000 ml Aethanol. Dann löst man 12 g Benzoessäure in dem erhaltenen Gemisch und gibt eine Lösung von 488 g Natriumbenzoat in 3000 ml Wasser zu. Die Lösung wird durch Zugabe von Wasser auf ein Volumen von 10.000 ml gebracht, filtriert und in Ampullen geeigneter Grösse abgefüllt; man füllt das Restvolumen der Ampullen mit Stickstoff, schmilzt die Ampullen zu und sterilisiert sie während 30 Minuten im Autoklaven bei 0,7 Atm.

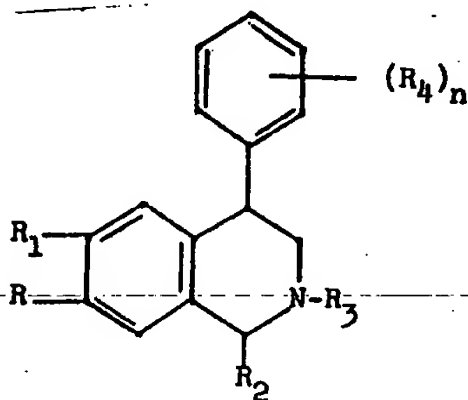
Beispiel 32

Nach den Angaben in den Beispielen 28 bis 31 werden Tabletten, Suppositorien, Kapseln bzw. Injektionslösungen hergestellt, welche anstelle von 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid eine der folgenden Verbindungen enthalten:

- 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid;
- 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid.

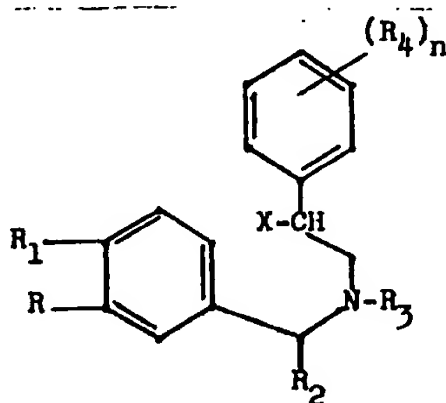
Patentanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenyl-isochinolin-Derivaten der allgemeinen Formel



worin R Hydroxy oder nieder Alkoxy,  $R_1$  Wasserstoff, Hydroxy oder nieder Alkoxy, wobei R und  $R_1$  auch zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten können,  $R_2$  Wasserstoff oder nieder Alkyl,  $R_3$  nieder Alkyl oder nieder Aralkyl,  $R_4$  Halogen, Nitro oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl mono- oder disubstituiertes Amino und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



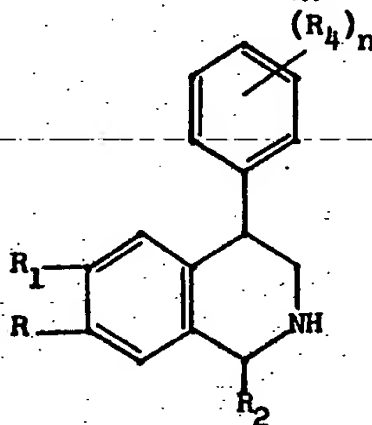
109829/1929



worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und  $X$  für Hydroxy, Acyloxy oder Halogen steht,

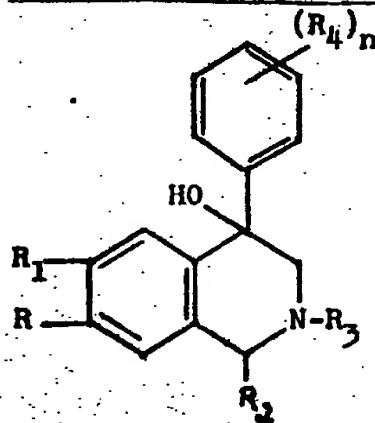
cyclisiert oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Halogen, Nitro oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



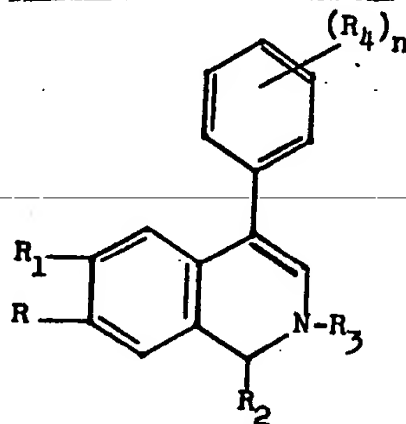
worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und  $R_4$  Halogen, Nitro oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet, nieder alkyliert oder aralkyliert oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe steht und worin  $R$  und  $R_1$  von Hydroxy und  $R_3$  von Benzyl verschieden sein müssen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



109829/1929

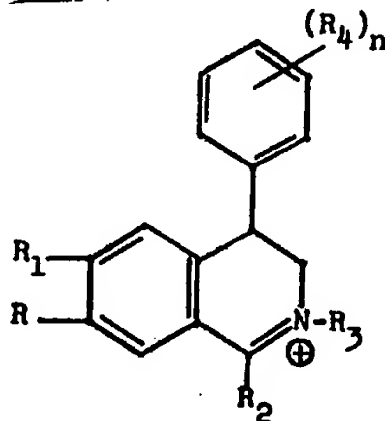
worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,  $R_4$  für Halogen oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe steht und  $R$  und  $R_1$  von Hydroxy und  $R_3$  von Benzyl verschieden sein müssen, unter sauren Bedingungen reduziert oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



V

worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Formel IV angegebenen Bedeutungen besitzen, reduziert oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Halogen oder eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe bedeutet und  $R_1$  von Wasserstoff verschieden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



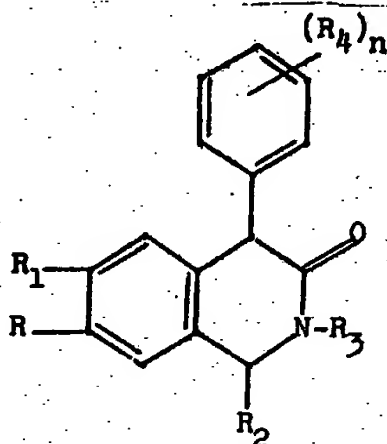
VI

$Y^{\ominus}$

109829/1929

worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die in Formel I angegebenen Bedeutung besitzen,  $R_4$  für Halogen oder  $r$  in durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe und  $Y$  für ein Säureanion steht und  $R_1$  von Wasserstoff verschieden ist, reduziert oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  für Halogen oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl mono- oder disubstituierte Aminogruppe steht und  $R_3$  verschieden von Benzyl ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



VII

worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und  $R_3$  verschieden von Benzyl ist, reduziert oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R$  und/oder  $R_1$  Hydroxy bedeuten,

eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $R$  und/oder  $R_1$  niedere Alkoxy bedeuten, einer sauren Aetherspaltung unterzieht, oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Amin bedeutet und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  Nitro bedeutet,

reduziert oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  in durch niederes Alkyl mono- oder di-substituierte Aminogruppe bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $R_4$  eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl mono-substituierte Aminogruppe bedeutet, monoalkyliert, oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin mindestens eines der Symbole  $R$  und  $R_1$  Hydroxy bedeutet und  $R_3$  von Benzyl und  $R_4$  von Nitro verschieden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin von den Symbolen  $R$  und  $R_1$  mindestens eines Benzyloxy bedeutet und  $R_3$  von Benzyl verschieden ist, hydrogenolytisch debenzyliert, oder

j) zur Herstellung einer optisch einheitlichen Verbindung der Formel I ein entsprechendes Racemat aufspaltet oder ein optisch einheitliches Ausgangsmaterial verwendet, oder

k) zur Herstellung eines einzelnen Racemats einer mindestens zwei Asymmetriezentren enthaltenden Verbindung der Formel I ein entsprechendes Diastereoisomerengemisch auftrennt, oder

l) zur Herstellung eines Säureadditionssalzes einer Verbindung der Formel I eine entsprechende freie Base mit einer anorganischen oder organischen Säure behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die niedere Alkoxygruppe eine Methoxygruppe ist.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, welche in Stellung 6 des Isochinolingerüsts unsubstituiert ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt,

worin der bzw. die durch  $R_4$  bezeichnete(n) Substituent(en) in para- und/ oder in meta-Stellung des in 4-Stellung des Isochinolin-gerüsts befindlichen Phenylrestes sitzen.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin  $R_4$  Halogen ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Halogen Chlor ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin  $n = 1$  ist und  $R_4$  Chlor in para-Stellung bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin  $n = 2$  ist und  $R_4$  Chlor in para- und meta-Stellung bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  in der Bedeutung niederes Alkyl eine Methyl- oder Äthylgruppe ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin  $R_2$  Wasserstoff ist.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin  $R_4$  in der Bedeutung einer Aminogruppe vorliegt.

12. Verfahren nach Ansprüchen 1, 3 bis 7 und 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydr-2-methyl-7-iso chinolin herstellt.

109829/1929

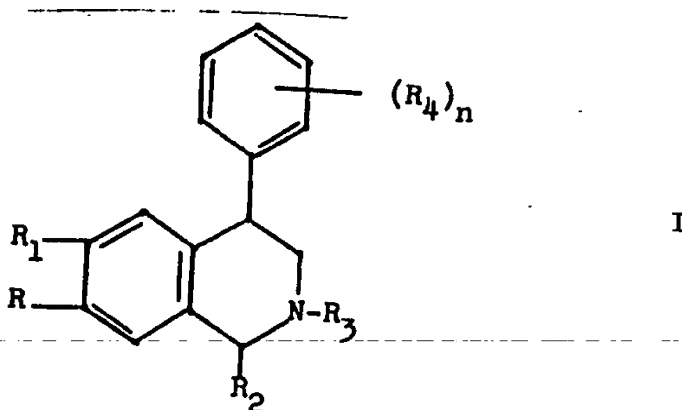
13. Verfahren nach Ansprüchen 1, 3 bis 6 und 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isoquinolinol herstellt.

14. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6 und 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisoquinolin herstellt.

15. Verfahren zur Herstellung von Präparaten mit antidepressiven Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivat der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz davon als wirksamen Bestandteil mit zur therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern und/oder Excipientien vermischt.

16. Pharmazeutisches Präparat mit antidepressiven Eigenschaften enthaltend ein 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivat der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz davon sowie ein geeignetes pharmazeutisches Trägermaterial.

17. 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenyl-is chinolin-Derivat  
der allg meinen F rme1



worin R Hydroxy oder nieder Alkoxy,  $R_1$  Wasserstoff,  
Hydroxy oder nieder Alkoxy, wobei R und  $R_1$  auch  
zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten können,  
 $R_2$  Wasserstoff oder nieder Alkyl,  $R_3$  nieder Alkyl  
oder nieder Aralkyl,  $R_4$  Halogen, Nitro oder gegebenen-  
falls durch niederes Alkyl mono- oder disubstituiertes  
Amino und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,  
und ihre Säureadditionssalze.

18. Verbindungen nach Anspruch 17, dadurch gekennzeich-  
net, dass die niedere Alkoxygruppe eine Methoxygruppe ist.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17 oder 18,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie in der 6-Stellung des Iso-  
chinolingerüstes unsubstituiert sind.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-19, dadurch  
gekennzeichnet, dass der bzw. die in Formel I von Anspruch 17  
durch  $R_4$  bezeichnete(n) Substituent(en) in para- und/oder in  
der meta-Stellung des in 4-Stellung des Isochinolingerüstes  
befindlichen Phenylrestes sitzen.



21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-20, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Halogen ist.

22. Verbindungen nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Halogen Chlor ist.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-19, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  in Formel I von Anspruch 17 eine Amino-  
gruppe bedeutet.

24. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-23, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I von Anspruch 22  $n = 1$  ist und  $R_4$  Chlor in para-Stellung bedeutet.

25. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-23, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I von Anspruch 17  $n = 2$  ist und  $R_4$  Chlor in para- und meta-Stellung bedeutet.

26. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-25, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  in Formel I von Anspruch 17 eine Methyl- oder Äthylgruppe ist.

27. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-26, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2$  in Formel I von Anspruch 17 Wasserstoff ist.

28. 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-iso-  
chinolinol.

29. 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-  
methylisochinolin.

30. 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-  
isochinolinol.

31. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

32. 4-(3-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

33. 4-(3-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol.

34. 4-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin.

35. 4-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolindiol.

36. 2-Benzyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin.

37. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methyl-7-isochinolinol.

38. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin.

39. 4-(4-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

40. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-7-isochinolinol.

41. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin.

42. 4-(3-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

43. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-7-isochinolinol.

44. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin.

45. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolindiol.

46. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinolin.

47. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimethyl-7-isochinolinol.

48. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin.

49. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol.

50. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin.

51. 4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol.